

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) № de publication :
(A n'utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

2.101.010

(21) № d'enregistrement national :

(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

70.29039

(13) DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION

1^{re} PUBLICATION

(22) Date de dépôt..... 6 août 1970, à 15 h 43 mn.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 13 du 31-3-1972.

(51) Classification internationale (Int. Cl.) .. A-61 k.15/00//C 07 d 31/00, 57/00.

(71) Déposant : Société anonyme dite : CENTRE DE LYOPHILISATION PHARMACEUTIQUE,
par abréviation LYOCENTRE, résidant en France.

Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie, 55, rue d'Amsterdam, Paris (8).

(54) Pyridoxinates de sparteine.

(72) Invention de :

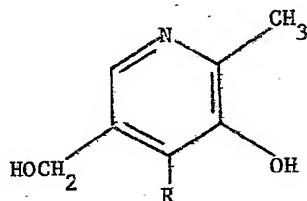
(33) (32) (31) Priorité conventionnelle :



La présente invention concerne de nouveaux sels d'ammonium quaternaire de la spartéine, résultant de la salification, par l'un des composés du groupe de la vitamine B_6 , de l'un ou des deux azotes basiques de la spartéine.

Les composés du groupe de la vitamine B_6 , c'est-à-dire la pyridoxine, 5 le pyridoxal et la pyridoxamine peuvent être représentés par la formule générale :

10



dans laquelle R est :

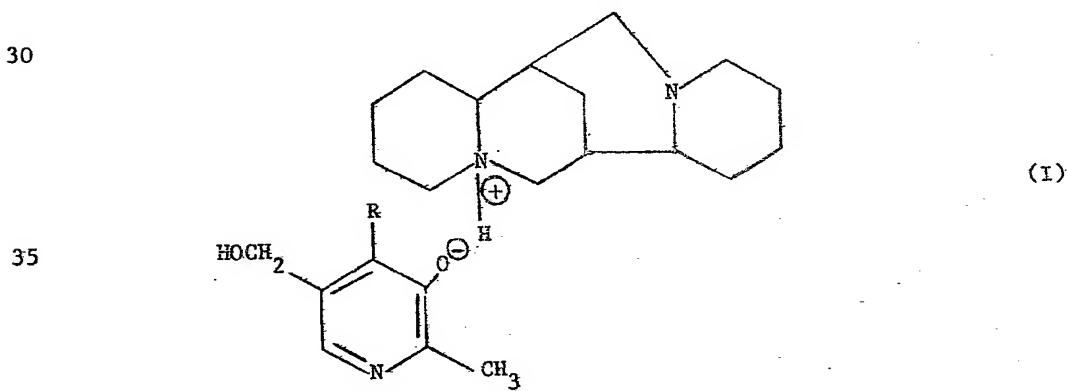
15 - soit un groupe hydroxyméthyle pour la pyridoxine,
 - soit un groupe formyle pour le pyridoxal,
 - soit un groupe aminométhyle pour la pyridoxamine.

Ces composés présentent, tous les trois, un groupe OH lié à un atome de carbone du noyau pyridine. De même que les phénols, ces dérivés hydroxylés 20 de la pyridine présentent une fonction "acide" au sens large, c'est-à-dire fournissent facilement des ions H^+ . On a trouvé que, grâce à cette fonction acide, ils salifient les azotes basiques de la spartéine pour donner les sels d'ammonium quaternaire faisant l'objet de l'invention.

La molécule de spartéine présentant deux azotes basiques, les composés 25 selon l'invention comprennent donc :

- les monopyridoxinates de spartéine, résultant de la salification d'un seul azote de la spartéine par réaction d'une molécule de vitamine B_6 sur une molécule de spartéine, et représentés par la formule suivante :

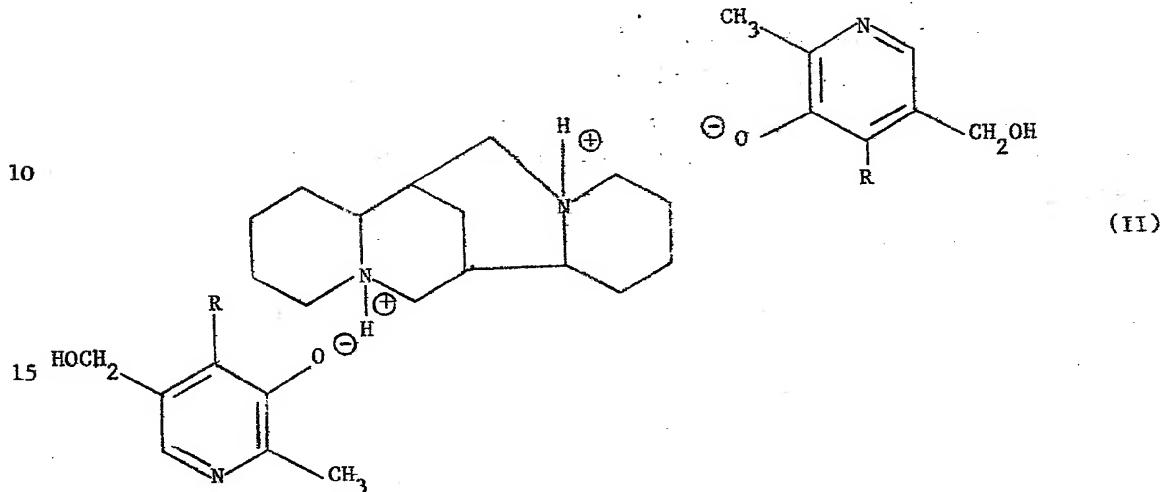
30



5 dans laquelle R est défini ci-dessus;

- les dipyridoximates de spartéine, résultant de la salification des deux azotes de la spartéine par réaction de deux molécules de vitamine B₆ sur une molécule de spartéine, et représentés par la formule suivante :

5



20 dans laquelle R est défini ci-dessus.

Pour préparer les composés selon l'invention, on additionne à la spartéine base huileuse la vitamine B₆ cristallisée, à raison d'une mole de celle-ci pour 1 mole de spartéine si l'on veut obtenir le mono-sel, ou de deux moles par mole de spartéine si l'on veut obtenir le di-sel. On ajoute peu à peu 25 au mélange réactionnel, de l'eau distillée jusqu'à dissolution totale de l'huile de spartéine dans la solution aqueuse, ce qui indique la fin de réaction; puis on évapore l'eau sous pression réduite pour récupérer le produit.

Les sels d'ammonium quaternaire selon l'invention présentent une activité thérapeutique intéressante. Ils permettent en effet d'associer, de façon synergique, les propriétés de la 1-spartéine et celles de la vitamine B₆.

30 Les sels selon l'invention constituent une forme hydrosoluble de la spartéine, l'agent dissolvant étant la vitamine B₆ elle-même. La grande solubilité de ces sels dans l'eau facilite l'administration de la spartéine par voie parentérale.

35 De plus, la liaison chimique entre la spartéine et la vitamine B₆ est suffisamment solide dans ces composés pour que la spartéine joue le rôle de vecteur de la vitamine B₆ dont elle assure le transport jusqu'au myocarde.

La vitamine B₆ exerce ainsi une action qu'elle ne peut exercer seule ou même en simple association.

Les composés selon l'invention sont donc utiles comme médicaments ayant une action de toniques cardio-vasculaires.

5 Les plus intéressants sont ceux qui sont dérivés de la pyridoxine (R est CH₂OH), et parmi ceux-ci, le dipyridoxinate de spartéine présente un intérêt particulier. Ce composé contient en effet 59 % en poids de pyridoxine, et cette proportion correspond à un dosage intéressant sur le plan thérapeutique, d'où une efficacité supérieure du dipyridoxinate par rapport à celle du
10 monopyridoxinate.

On décrit ci-dessous, à titre d'exemple non limitatif, le procédé de préparation du dipyridoxinate de 1-spartéine.

On dissout 15 g de sulfate de 1-spartéine pentahydraté dans le minimum d'eau distillée (environ 20 ml). On alcalinise à pH supérieur à 12 par de l'hydroxyde de potassium en solution aqueuse à 20 % (environ 50 ml). On constate la précipitation de sulfate de potassium qui se trouve au-delà de la saturation. Il se sépare une couche huileuse incolore qui surnage : la spartéine base. La suite des opérations doit être conduite rapidement en lumière atténuée car la spartéine base est photosensible et jaunit assez facilement. La spartéine 20 base est extraite par trois fractions d'éther éthylique. Les fractions sont réunies et filtrées à travers un lit d'une substance desséchante (Na₂SO₄ anhydre, CaCl₂ etc.). On rince le desséchant avec de l'éther éthylique propre. La solution éthérée anhydre est évaporée sous pression réduite et l'on recueille la spartéine base pure. On pèse l'huile obtenue. On ajoute 1,45 g de pyridoxine 25 base cristallisée par gramme d'huile obtenue. On ajoute peu à peu de l'eau distillée jusqu'à dissolution totale de l'huile de spartéine dans la solution aqueuse de pyridoxine. Cette dissolution indique la salification de la spartéine. La solution obtenue est parfaitement limpide et d'une couleur légèrement jaune. Par évaporation de l'eau sous pression réduite, on obtient une huile ambrée de 30 forte viscosité. Cette huile est le dipyridoxinate de spartéine. Elle est très soluble dans l'eau froide, et peu soluble dans les solvants organiques. Très visqueuse à la température ordinaire, elle coule très facilement à + 50°C, et a la consistance d'une cire solide à - 20°C. Concentré, le dipyridoxinate de spartéine brunit légèrement à l'air, à 20°C au bout d'une dizaine de jours.
35 Mais on peut le conserver sous vide très longtemps jusqu'à 50°C. Sa solution aqueuse jaunit à l'air.

Le produit n'absorbe pas la lumière dans le domaine visible. Le spectre UV présente les bandes caractéristiques de la pyridoxine base:

λ max. à 250 et 325 m μ

λ min. à 240 et 280 m μ

5 Le spectre IR présente les bandes caractéristiques des deux constituants ioniques du sel, les bandes de la pyridoxine ayant une intensité double de celle de la spartéine.

Les raies caractéristiques apparaissent à:

3 600 à 2 800 cm $^{-1}$ (forte absorption)

10 1 660 (F), 1 650 (F)

1 550 (F), 1 532 (F)

1 470 (F)

1 445 (F)

1 415 - 1 392 (F) (bande large)

15 1 295 (F), 1 285 (F)

1 240 (F)

1 010 (F)

950 (m)

880 (m)

20 On a étudié la toxicité aiguë du produit par voie intraveineuse chez la souris, et on a trouvé que la DL₅₀ est de 39,5 mg/kg de poids corporel.

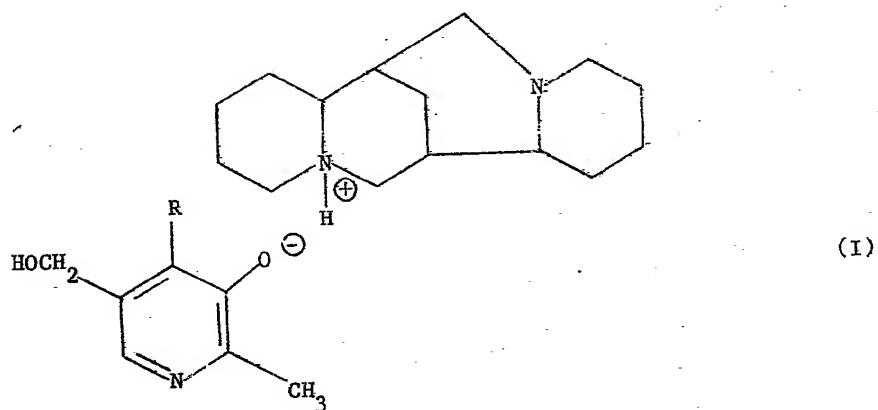
Dans les mêmes conditions, le sulfate de spartéine a une DL₅₀ de 25 mg/kg. Le dipyrodoxinate de spartéine est donc moins毒 que le sulfate de spartéine qui est couramment utilisé comme tonique cardiaque.

25 Les mono et dipyrodoxinates de 1-spartéine selon l'invention peuvent donc être utilisés en thérapeutique comme toniques cardio-vasculaires dans toutes les affections pouvant bénéficier de l'action synergétique de la spartéine et de la vitamine B6 (par exemple : insuffisance cardiaque gauche, insuffisance cardiaque globale, myocardite, myocardie, cœur forcé et ses accidents, insuffisance de l'oxygénéation cellulaire, insuffisance circulatoire et capillaire). La solubilité de ces composés dans l'eau permet de les administrer plus facilement en injections intraveineuses, (solution de 0,5 à 5% en poids de principe actif par exemple). Ils peuvent également être administrés par voie orale sous forme de solutions, capsules, comprimés dragéifiés, microgranulés par exemple, formulés selon la pratique pharmaceutique courante.

RE VEN D I C A T I O N S

1 - Les mono- et les dipyridoxinates de spartéine représentés respectivement par les formules I et II suivantes :

10

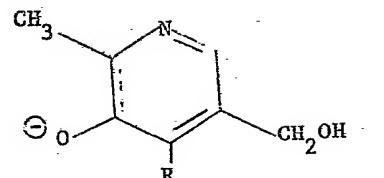


15

20

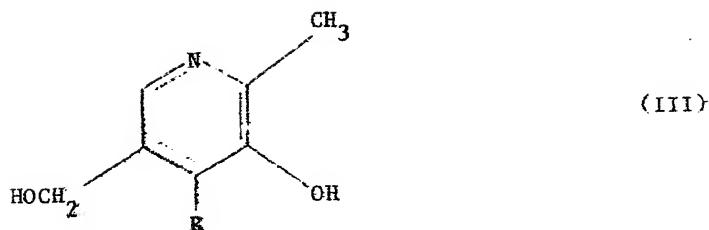
25

30



dans lesquelles R représente un groupe hydroxyméthyle, formyle ou aminométhyle.

2 - Procédé de préparation des monopyridoxinates de formule I selon la revendication 1, caractérisé par le fait qu'on fait réagir en proportions équimoléculaires la spartéine base avec le composé de formule III :



10 dans laquelle R est défini dans la revendication 1, en ajoutant de l'eau au mélange réactionnel jusqu'à dissolution complète de la phase huileuse dans la phase aqueuse.

15 3 - Procédé de préparation des dipyridoxinates de formule II selon la revendication 2, caractérisé par le fait qu'on fait réagir 1 mole de spartéine base avec 2 moles du composé de formule III défini dans la revendication 2, en ajoutant de l'eau au mélange réactionnel jusqu'à dissolution complète de la phase huileuse dans la phase aqueuse.

4 - Compositions pharmaceutiques utiles notamment comme toniques cardio-vasculaires, caractérisées par le fait qu'elles contiennent comme ingrédient actif, l'un au moins des composés selon la revendication 1.